

## Oxytocin in Labor – acceleration and induction

### Ocitocina no Trabalho de Parto – aceleração e indução

Inês Nunes<sup>1</sup>, Cristina Nogueira-Silva<sup>2</sup>, Teresa Costa Castro<sup>3</sup>, Fernando Jorge Costa<sup>4</sup>, Inês Antunes<sup>5</sup>, Susana Santo<sup>6</sup>,  
on behalf of SPOMMF – Sociedade Portuguesa de Obstetrícia e Medicina Materno-Fetal.

#### OBJETIVOS

O objetivo desta norma de orientação clínica é o de melhorar a forma como é utilizada a ocitocina na indução e aceleração do trabalho de parto (TP) em Portugal. Sendo a segurança, da grávida, do feto e do recém-nascido, prioritária é fundamental que existam linhas orientadoras claras de utilização segura da ocitocina que auxiliem os profissionais de saúde no processo de decisão clínica. Assim, os principais propósitos deste documento são:

- 1) Estabelecer uma norma orientadora comum em que se baseie cada serviço de Obstetrícia, de acordo com as suas especificações organizacionais, e capacidades técnicas da equipa que trabalha na sala de partos;
- 2) Promover o desenvolvimento de um protocolo local, em cada sala de partos, conhecido por toda a equipa e que seja regularmente atualizado;
- 3) Estabelecer a utilização fundamentada e segura da ocitocina, na menor dose eficaz, de acordo com os padrões de segurança;

- 4) Promover a utilização da ocitocina após consentimento informado da grávida;
- 5) Implementar o registo adequado, no processo clínico, da utilização da ocitocina;
- 6) Implementar auditorias clínicas regulares ao uso da ocitocina nas salas de partos, relatando as morbidades maternas e fetais associadas.

#### METODOLOGIA

Foi feita uma pesquisa nas bases de dados *Medline* e *Cochrane Library* relacionadas com este tópico, limitada a estudos envolvendo humanos e escritos em língua inglesa, nos últimos 30 anos. A pesquisa foi completada manualmente com recurso à consulta da lista de referências das publicações identificadas e de outras normas nacionais e internacionais, nomeadamente as Normas da *European Association of Perinatal Medicine*<sup>1</sup>, que foram desenvolvidas com o contributo científico da SPOMMF. O grupo de trabalho sintetizou a evidência e elaborou este documento, propondo recomendações de acordo com a metodologia *GRADE – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*<sup>2</sup>.

#### OCITOCINA: FARMACOCINÉTICA E SEGURANÇA FARMACOLÓGICA

A ocitocina é um neuropeptídeo produzido nos núcleos supra-óptico e paraventricular do hipotálamo. É um agente uterotónico potente, estimula as células musculares lisas do útero e provoca a contração das células mioepiteliais que rodeiam os alvéolos mamilares, permitindo a ejeção de leite durante a amamentação<sup>3-8</sup>. Os efeitos da ocitocina são modelados pelos seus níveis em circulação, pelos níveis de ocitocínase (enzima que degrada a ocitocina) e pelo número e atividade dos receptores da ocitocina. No início do TP, ocorre uma regulação positiva dos níveis de mRNA dos receptores da

1. Assistente Hospitalar de Obstetrícia e Ginecologia, Centro Materno-Infantil do Norte – Centro Hospitalar Universitário do Porto; Professora Auxiliar do ICBAS – School of Medicine and Biomedical Sciences, Universidade do Porto; CINTESIS – Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde, Universidade do Porto.

2. Assistente Hospitalar de Obstetrícia e Ginecologia, Hospital de Braga; Professora Auxiliar da Escola de Medicina da Universidade do Minho, Braga; Instituto de Investigação em Ciências da Vida e da Saúde/3B's – Laboratório Associado do Governo Português, Braga/Guimarães.

3. Assistente Hospitalar Graduado de Obstetrícia e Ginecologia, Centro Hospitalar Universitário de Coimbra.

4. Assistente Hospitalar de Obstetrícia e Ginecologia, Centro Hospitalar Universitário de São João, Assistente Convidada da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

5. Assistente Hospitalar de Obstetrícia e Ginecologia, Maternidade Dr. Alfredo da Costa – Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Assistente Convidada da Nova Medical School, Universidade Nova de Lisboa.

6. Assistente Hospitalar Graduada de Obstetrícia e Ginecologia, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte, Professora Auxiliar da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa.

ocitocina e, conseqüentemente, a sua densidade mio-metrial atinge o pico máximo<sup>9</sup>.

Um análogo sintético da ocitocina é normalmente utilizado na prática clínica. Consiste numa solução incolor geralmente disponível em ampolas de 5 ou de 10 UI/mL, que deverão ser distribuídas e armazenadas em cadeia de frio, a 2-8°C. Para indução e aceleração do TP recomenda-se a sua utilização por via endovenosa (ev), em perfusão contínua. A semivida da ocitocina, por via ev, varia entre 3-20 minutos, dependendo, fundamentalmente, da diluição utilizada. A uma taxa de perfusão adequada espera-se uma resposta gradual do útero em 3-5 minutos, atingindo um patamar estável de atividade em cerca de 20-40 minutos<sup>10-11</sup>. A taxas de perfusão mais baixas provoca contrações uterinas rítmicas; a taxas de perfusão mais elevadas apresenta um efeito relaxante direto no músculo liso vascular, conduzindo a hipotensão transitória, taquicardia reflexa e rubor. A descontinuação ou a redução da taxa de perfusão de ocitocina levam a um declínio rápido da atividade uterina contráctil.

O útero é mais sensível à ocitocina nas seguintes situações: à medida que a gravidez avança, em mulheres mais jovens, em múltiparas, em mulheres com IMC mais baixo, no trabalho de parto espontâneo e após a administração de prostaglandinas<sup>12-15</sup>. A resposta do útero à ocitocina aumenta no final do primeiro estadió e no segundo estadió do trabalho de parto<sup>16</sup>. Existe, no entanto, uma grande variabilidade biológica individual na dose de ocitocina necessária para se atingir contractilidade uterina adequada ao TP<sup>4</sup>. Assim, não existe uma dose eficaz e segura que se possa recomendar, havendo necessidade de titulação da taxa de perfusão, de acordo com a frequência das contrações uterinas e a evolução do TP<sup>17-20</sup>.

Em 2007, o *Institute for Safe Medication Practices* adicionou a ocitocina à sua lista de medicamentos de alerta elevado<sup>21</sup>. Os erros envolvidos na sua utilização relacionam-se, frequentemente, não só com a falha no reconhecimento atempado da atividade uterina excessiva, mas também na administração errada de fluidos ev contendo ocitocina e de doses excessivas com conseqüente hipotensão materna, bem como na administração sem indicação clínica adequada. Outros riscos e efeitos laterais associados ao uso da ocitocina são: náuseas e vômitos; hemorragia pós-parto (HPP), especialmente quando são utilizadas doses elevadas, quando os intervalos de incremento das taxas de perfusão são curtos ou quando a ocitocina profilática não é administrada no terceiro estadió do trabalho de parto; retenção hí-

drica com hiponatremias materna e fetal (utilização de elevadas doses de ocitocina em fluidos livres de eletrólitos, relacionando-se com a sua atividade antidiurética); hipotensão ou alterações do ritmo cardíaco materno (como resultado de interações com anestésicos inalatórios como o isoflurano, o enflurano, o halotano e o ciclopropano), e um efeito uterotónico aumentado quando em associação com prostaglandinas<sup>22-24</sup>. Todos estes riscos são evitáveis se forem adotadas medidas de segurança adequadas durante a sua utilização.

## NORMAS ORIENTADORAS

**1. A ocitocina, para indução e aceleração do TP, não deve ser iniciada no contexto de cicatriz corporal uterina prévia (cesariana clássica ou miomectomia com atingimento da cavidade uterina) ou em qualquer situação em que o TP ou o parto vaginal estejam contra-indicados (Evidência de qualidade moderada +++-; Recomendação forte).**

A rotura uterina primária (nulíparas, na ausência de cicatriz prévia) é extremamente rara (1 em 16.840 a 1:19.765 nos países desenvolvidos)<sup>25</sup>. Mas a rotura uterina secundária à utilização de ocitocina é, em média, 2 a 3 vezes (variando de 2 a 14 vezes) mais provável de ocorrer em múltiparas, no contexto de cicatriz uterina prévia (incidência global de cerca de 1.4-2.1 %), quando em comparação com o TP espontâneo (incidência global de cerca de 0.15-0.6%), e aumenta com a dose crescente de ocitocina utilizada<sup>26-28</sup>. Um estudo caso-controlo retrospectivo, que comparou mulheres com rotura uterina primária – 4.5 em 100.000, com mulheres com rotura uterina secundária, documentou um risco de rotura de cerca de duas vezes superior, quando se utiliza ocitocina no TP<sup>25</sup>. A partir deste estudo levantou-se a hipótese da relação deste risco com o aumento da taxa de perfusão de ocitocina, independentemente da ocorrência de atividade uterina adequada. Considerando a cesariana clássica prévia (envolvendo o corpo uterino), a evidência é mais antiga<sup>29-30</sup>, tendo sido descrita uma incidência de rotura uterina de 4 a 9% numa meta-análise<sup>31</sup>, confirmada num estudo de coorte retrospectivo posterior<sup>32</sup>.

Relativamente ao risco de rotura após miomectomia, o nível de evidência disponível é baixo, baseando-se, fundamentalmente, na publicação de pequenas séries de casos clínicos. O risco associado de rotura depende, provavelmente, do tipo de intervenção (número de in-

cisões uterinas, tipo de miomas removidos, abordagem laparoscópica ou laparotômica, etc), mas a qualidade da evidência é limitada.

A ressecção histeroscópica de septo uterino ou a perfuração uterina com energia monopolar poderá aumentar o risco de rotura quando comparado com o útero sem cicatriz, mas a literatura disponível é insuficiente para recomendar cesariana eletiva nestes casos<sup>26,33</sup>.

**2. A ocitocina só deve ser iniciada pelo menos uma hora após a realização de amniotomia, 6 horas após a administração de dinoprostona (30 minutos se uso de insert vaginal) e 4 horas após a administração de misoprostol (Evidência de qualidade baixa ++—; Recomendação moderada).**

O intervalo mínimo entre a administração de prostaglandinas ou a amniotomia, e o início da perfusão ocitócica não foi ainda determinado cientificamente<sup>34</sup>. Assim, as recomendações aqui assumidas são baseadas nas semividas descritas dos diferentes fármacos e em extrapolações dos regimes terapêuticos recomendados. De acordo com as normas farmacêuticas: após a aplicação de 1,5 mg de dinoprostona intracervical ou de 2,5-3,0 mg de dinoprostona vaginal, a indução ocitócica deve ser adiada 6-12 horas; após a utilização vaginal do pessário de libertação prolongada (*insert*) de dinoprostona, a administração de ocitocina deve ser adiada 30 minutos. Em caso de utilização de misoprostol, a ocitocina não deve ser administrada em menos de 4 horas após a última dose<sup>34-35</sup>. A ocitocina potencia o efeito das prostaglandinas na atividade uterina contrátil, variando este efeito de acordo com a formulação de prostaglandinas utilizada e a sua farmacocinética.

**3. Deve ser realizado um registo cardiotocográfico (CTG), com documentação de um padrão normal sem taquissistolia, durante pelo menos 30 minutos, antes de se iniciar a administração de ocitocina. A monitorização fetal com CTG contínuo (com adequado registo da frequência cardíaca fetal (FCF) e das contrações uterinas) deve ser mantida durante toda a utilização da ocitocina e, assim, até ao nascimento (Evidência de qualidade baixa ++— a moderada ++++; Recomendação forte).**

O principal risco associado à perfusão ocitócica é a atividade uterina contrátil excessiva, comumente detetada como **taquissistolia (mais de 5 contrações em**

**dois períodos sucessivos de 10 minutos ou mais de 15 contrações em 30 minutos**<sup>36</sup>). A atividade uterina contrátil excessiva pode causar hipóxia fetal, já que, fisiologicamente, o intervalo de tempo entre contrações é fundamental para o adequado restabelecimento da oxigenação fetal. Existem dados que sugerem que, em TP espontâneo, são necessários cerca de 90 segundos após cada contração para que a oxigenação fetal adequada se possa restabelecer<sup>37</sup>, enquanto que nos TP em que a ocitocina é utilizada, este período de recuperação dura, em média, 138 segundos<sup>36,38,39</sup>. A atividade uterina contrátil excessiva deve ser evitada, independentemente de haver alterações no CTG que sugiram hipóxia fetal.<sup>20</sup> De notar que esta complicação pode ocorrer tanto em regimes de elevada como de baixa taxa de perfusão de ocitocina.

Assim, é importante documentar um normal padrão de atividade uterina contrátil no CTG, sem taquissistolia, antes de se iniciar a administração de ocitocina, identificando-se situações em que o seu uso possa comportar riscos agravados ou ser desnecessário. Além disso, a ocitocina não deve ser iniciada no contexto de um CTG com padrão não tranquilizador (CTG suspeito ou patológico).

A decisão de se iniciar a administração de ocitocina é da responsabilidade do obstetra e deve ser registada no processo clínico da grávida.

**4. Na indução do TP, se realizada amniotomia antes do início da perfusão ocitócica e caso não se obtenha atividade uterina contrátil adequada, deve ser iniciada ocitocina após uma hora. Na aceleração do TP, se as membranas estiverem intactas e houver condições para uma amniotomia segura, esta deve ser considerada antes de se iniciar a administração de ocitocina (Evidência de qualidade muito baixa +—; Recomendação Fraca).**

A evidência científica publicada sobre eficácia e segurança da amniotomia isolada na indução do trabalho de parto é muito limitada<sup>30,40</sup>. Apesar desta técnica poder ser utilizada com este objetivo, quando as características do colo do útero são muito favoráveis (índice de Bishop  $\geq 6$ ), o intervalo de tempo até ao início das contrações uterinas é imprevisível e, por vezes, muito longo. Assim, a ocitocina apenas deverá ser iniciada uma hora após a amniotomia.

A utilização de ocitocina na aceleração do trabalho de parto não deve ser considerada sem um diagnósti-

co claro de trabalho de parto estacionário, uma vez que tanto a amniotomia como a administração de ocitocina por rotina, durante o trabalho de parto espontâneo, não demonstraram benefício nos desfechos perinatais, na taxa de intervenções obstétricas ou na experiência do parto<sup>41-45</sup>. Antes da perfusão ocitócica ser iniciada, no contexto de aceleração do TP, o estado das membranas fetais deverá ser avaliado. Se estiverem intactas e existirem condições de segurança, deverá considerar-se primeiramente a realização de amniotomia, já que este procedimento poderá ser suficiente na aceleração do trabalho de parto.

5. A ocitocina deve ser administrada por via endovenosa de acordo com o seguinte protocolo: **5 UI de ocitocina (1 ampola) diluídas em 500 mL de cloreto de sódio a 0,9%** (cada mL de solução contém 10 mUI de ocitocina), a **perfundir em cateter periférico de 18-20 G e sempre acoplado a bomba de perfusão**. Taxas crescentes de perfusão deverão ser utilizadas (Quadro 1), até que: se obtenha uma frequência de 3-4 contrações regulares em 10 minutos, ocorra um CTG não tranquilizador ou se atinjam taxas máximas

#### QUADRO I. PROTOCOLO RECOMENDADO DE PERFUSÃO OCITÓCICA.

| Tempo                     | Sem cicatriz uterina |         | Com cicatriz uterina prévia |         |
|---------------------------|----------------------|---------|-----------------------------|---------|
|                           | mUI/min              | mL/hora | mUI/min                     | mL/hora |
| Início                    | 2                    | 12      | 1                           | 6       |
| 0.5 hora                  | 4                    | 24      | 2                           | 12      |
| 1 hora                    | 6                    | 36      | 3                           | 18      |
| 1.5 hora                  | 8                    | 48      | 4                           | 24      |
| 2 horas                   | 10                   | 60      | 5                           | 30      |
| 2.5 horas                 | 12                   | 72      | 6                           | 36      |
| 3 horas                   | 14                   | 84      | 7                           | 42      |
| 3.5 horas                 | 16                   | 96      | 8                           | 48      |
| <b>Reavaliação médica</b> |                      |         |                             |         |
| 4 horas                   | 18                   | 108     | 9                           | 54      |
| 4.5 horas                 | 20                   | 120     | 10                          | 60      |
| 5 horas                   | 22                   | 132     | <b>Dose Máxima</b>          |         |
| 5.5 horas                 | 24                   | 144     |                             |         |
| 6 horas                   | 26                   | 156     |                             |         |
| 6.5 horas                 | 28                   | 168     |                             |         |
| 7 horas                   | 30                   | 180     |                             |         |
| <b>Dose Máxima</b>        |                      |         |                             |         |

de perfusão. (**Evidência de qualidade baixa ++—; Recomendação forte**). Se a frequência de contrações exceder 5 em 10 minutos, a taxa de perfusão deverá ser reduzida, mesmo perante um CTG normal. Na presença de um padrão CTG não tranquilizador, está indicada a avaliação clínica urgente por um obstetra, devendo considerar-se fortemente a redução ou a suspensão da perfusão ocitócica. **A dose mínima eficaz de ocitocina deverá ser sempre a utilizada. (Evidência de qualidade baixa ++— a moderada +++-; Recomendação forte).**

Atualmente, não existe consenso global em relação ao regime de perfusão ocitócica a ser recomendado; normas diferentes propõem regimes diferentes<sup>46-59</sup>. A evidência disponível sugere que nenhum protocolo de ocitocina é superior a outro.

Uma das principais preocupações associadas ao uso de ocitocina prende-se com a utilização de diferentes protocolos de perfusão numa mesma sala de partos, o que aumenta o risco de erro associado à sua administração. A adoção de um único protocolo de perfusão de ocitocina na mesma sala de partos minimiza significativamente o risco associado à sua administração<sup>23,59,60</sup>. **Neste documento, recomenda-se a utilização de um regime de baixa dose de perfusão, baseando-se, principalmente, em questões de segurança** (Quadro I). Quando se referenciam taxas de perfusão de ocitocina, tanto miliunidades/minuto (mUI/min) como mililitros/hora (mL/hora) podem ser adotadas – cada sala de partos deverá decidir qual destas será utilizada por toda a equipa.

O profissional que preparar o saco de perfusão de ocitocina deverá identificá-lo, adequadamente, com uma etiqueta que contenha o nome “ocitocina”, a data, a hora e a sua assinatura. As taxas de perfusão inicial e de incremento da ocitocina estão sugeridas no Quadro I. **De notar que, na presença de cicatriz de cesariana anterior, as taxas de perfusão devem ser mais baixas.**

A taxa de perfusão deverá ser titulada de acordo com a frequência das contrações uterinas, com o CTG e com a progressão do TP. **A mínima dose eficaz deverá ser sempre utilizada com vista à obtenção de 3-4 contrações regulares em cada 10 minutos e à progressão adequada do TP.** A frequência cardíaca materna e o CTG deverão ser sempre avaliados antes de se iniciar ou de se aumentar a taxa de perfusão de ocitocina. A

qualidade adequada de sinal da FCF e das contrações uterinas deverá ser garantida. **A taxa de perfusão deverá ser reduzida se a frequência das contrações uterinas exceder 5 em 10 minutos, mesmo na presença de um CTG normal.** Deve ser enfatizado que os achados cardiotocográficos não tranquilizadores (CTGs suspeitos ou patológicos) e as taxas de intervenção obstétrica podem ser fortemente influenciados pelos protocolos de perfusão ocitócica utilizados. Na presença de um padrão CTG não tranquilizador, está indicada a avaliação clínica urgente por um obstetra, devendo considerar-se fortemente a redução ou a suspensão da perfusão ocitócica.

A contratilidade uterina excessiva pode, geralmente, reverter após a redução ou a suspensão da perfusão ocitócica. Se uma rápida resposta for necessária, poderá ser iniciada tocolise aguda com agonistas beta-adrenérgicos (salbutamol, terbutalina ou ritodrina), atosibano ou nitroglicerina<sup>36</sup>. Se a reversão do CTG patológico não ocorrer, o parto imediato (instrumentado ou por cesariana) deverá ser considerado. **Se a perfusão ocitócica for interrompida por qualquer motivo, a monitorização CTG contínua deverá ser mantida até ao parto.** A decisão de se recomeçar a perfusão ocitócica é da responsabilidade de um obstetra.

**6. A utilização de ocitocina na indução e aceleração do trabalho de parto deverá ser regularmente auditada (Evidência de qualidade baixa ++—; Recomendação forte).**

Quando se utiliza ocitocina, os profissionais de saúde, responsáveis pela sua administração, deverão realizar o registo adequado de todos os achados clínicos e procedimentos no processo clínico da grávida, incluindo as doses de perfusão e o seu ritmo de incremento<sup>61</sup>. Recomenda-se a realização de uma auditoria regular à utilização de ocitocina na aceleração e indução do TP, em todos os serviços, com vista à identificação de problemas de comunicação, dificuldades relacionadas com a implementação das normas definidas, desfechos adversos e taxas de intervenções associadas.<sup>61</sup> Esta análise deverá incluir, pelo menos, a avaliação de hemorragia pós-parto grave, rotura uterina, partos por cesariana, índices de Apgar baixos ao 5º minuto, acedose metabólica e encefalopatia hipóxico-isquémica.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Writing group: Nunes I, Dupont C, Timonen S; Guideline panel; Ayres de Campos D, Cole V, Schwarz C et al. European Guidelines on

Perinatal Care - Oxytocin for induction and augmentation of labor. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Sep 1:1-7. doi: 10.1080/14767058.2021.1945577. Epub ahead of print. PMID: 34470113.

2. Schünemann H, Brozek J, Guyatt G O A. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendation. The GRADE Working Group. 2013.

3. Jonsson M, Nordén SL, Hanson U. Analysis of malpractice claims with a focus on oxytocin use in labor. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(3):315-9.

4. Clark S, Belfort M, Saade G, Hankins G, Miller D, Frye D, et al. Implementation of a conservative checklist-based protocol for oxytocin administration: maternal and newborn outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(5):480.e1-5.

5. Jonsson M, Nordén-Lindeberg S, Ostlund I, Hanson U. Acidemia at birth, related to obstetric characteristics and to oxytocin use, during the last two hours of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008;87(7):745-50.

6. Clark SL, Simpson KR, Knox GE, Garite TJ. Oxytocin: new perspectives on an old drug. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(1):35.e1-6.

7. Clark SL, Meyers JA, Frye DK, Perlin JA. Patient safety in obstetrics--the Hospital Corporation of America experience. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4):283-7.

8. Prasad MR, Funai E. Oxytocin use during active labor: too much of a good thing? *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207(6):439-40.

9. Blanks AM, Thornton S. The role of oxytocin in parturition. *BJOG.* 2003; 110 Suppl 20:46-51.

10. Seitchik J, Amico J, Robinson AG, Castillo M. Oxytocin augmentation of dysfunctional labor. IV. Oxytocin pharmacokinetics. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;150(3):225-8.

11. Novartis. Syntocinon®. (2009) Apr 6;1-10 [http://www.novartis.com.au/pi\\_pdf/syt.pdf](http://www.novartis.com.au/pi_pdf/syt.pdf).

12. Caldeyro-Barcia R, Poseiro JJ. Physiology of the uterine contraction. *Clin Obstet Gynecol.* 1960;3:386-408.

13. Satin AJ, Leveno KJ, Sherman ML, McIntire DD. Factors affecting the dose response to oxytocin for labor stimulation. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:1260-1.

14. Zhang J, Bricker L, Wray S, Quenby S. Poor uterine contractility in obese women. *BJOG.* 2007;114(3):343-348.

15. Hill M, Reed KL, Cohen WR. Oxytocin utilization for labor induction in obese and lean women. *J Perinat Med.* 2015;43(6):703-706.

16. Thorngren-Jerneck K, Herbst A. Perinatal factors associated with cerebral palsy in children born in Sweden. *Obstet Gynecol.* 2006;108:1499-505.

17. Bakker PCAM, Kurver PHJ, Kuik DJ, Van Geijn HP. Elevated uterine activity increases the risk of fetal acidosis at birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(4):313.e1-6.

18. Simpson KR, James DC. Effects of oxytocin-induced uterine hyperstimulation during labor on fetal oxygen status and fetal heart rate patterns. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(1):34.e1-5.

19. Frey H, Meister M, Kleweis S, Stuart J. Discussion: Tachysystole in term labor by Heuser et al. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(1):e6-7.

20. Heuser CC, Knight S, Esplin MS, Eller AG, Holmgren CM, Manuck TA, et al. Tachysystole in term labor: incidence, risk factors, outcomes, and effect on fetal heart tracings. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(1):32.e1-6.

21. Institute for Safe Medication Practices 2020 - <https://www.ismp.org/resources/errors-associated-oxytocin-use-multi-organization-analysis-ismp-and-ismp-canada>
22. Rousseau A, Burguet A. Oxytocin administration during spontaneous labor: guidelines for clinical practice. Chapter 5: maternal risk and adverse effects of using oxytocin augmentation during spontaneous labor. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017;46(6):509-521.
23. Buchanan SL, Patterson JA, Roberts CL, Morris JM, Ford JB. Trends and morbidity associated with oxytocin use in labor in nulliparas at term. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2012;52(2):173-8.
24. Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and the Clinical Strategy and Programmes Division, Health Service Executive, Robson M et al. Oxytocin to accelerate or induce labor. 2019.
25. Gibbins KJ, Weber T, Holmgren CM, et al. Maternal and fetal morbidity associated with uterine rupture of the unscarred uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213:382.e1.
26. Sentilhes L, Vayssière C, Beucher G, Deneux-Tharoux C, Deruelle P, Diemunsch P, et al. Delivery for women with a previous cesarean: guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170(1):25-32.
27. Cahill AG, Stamilio DM, Odibo AO, Peipert JF, Stevens EJ, Macones GA. Does a maximum dose of oxytocin affect risk for uterine rupture in candidates for vaginal birth after cesarean delivery? *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:495.e1-495.e5.
28. Dekker G, Chan A, Luke C, Priest K, Riley M, Halliday J, et al. Risk of uterine rupture in Australian women attempting vaginal birth after one prior cesarean section: a retrospective population-based cohort study. *BJOG.* 2010;117:1358-1365.
29. Dewhurst CJ. The ruptured caesarean section scar. *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 1957;64:113-8.
30. ACOG practice bulletin No 205. Vaginal birth after previous cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2019;133(2), e110-e127.
31. Rosen MG, Dickinson JC, Westhoff CL. Vaginal birth after cesarean: a meta-analysis of morbidity and mortality. *Obstet Gynecol.* 1991;77:465-70.
32. Chauhan SP, Magann EF, Wiggs CD, Barrilleaux PS, Martin Jr JN. Pregnancy after classic cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2002;100:946-50.
33. Kayem, G.; Raiffort, C.; Legardeur, H.; Gavard, L.; Mandelbrot, L.; Girard, G. Critères d'acceptation de la voie vaginale selon les caractéristiques de la cicatrice utérine. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* 2012;41(8), 753-771.
34. ACOG Practice Bulletin No 107. Induction of labor. *Obstet Gynecol.* 2009;114(2 Pt 1):386-397.
35. Leduc D, Biringier A, Lee L, Jessica Dy et al. SOGC Clinical Practice Guideline – Induction of Labour. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(9):840-857.
36. Ayres-de-Campos D, Spong CY, Chandraran E; FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Cardiotocography. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131(1):13-24.
37. McNamara H, Johnson N. The effect of uterine contractions on fetal oxygen saturation. *BJOG.* 1995;102(8):644-7.
38. Peebles DM, Spencer JA, Edwards AD, Wyatt JS, Reynolds EO, Cope M, et al. Relation between frequency of uterine contractions and human fetal cerebral oxygen saturation studied during labor by near infrared spectroscopy. *BJOG.* 1994;101 (1):44-8.
39. Ayres-de-Campos D, Arulkumaran S; FIGO Intrapartum Fetal Monitoring Expert Consensus Panel. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Physiology of fetal oxygenation and the main goals of intrapartum fetal monitoring. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131(1):5-8.
40. Moldin PG, Sundell G. Induction of labor: a randomised clinical trial of amniotomy versus amniotomy with oxytocin infusion. *BJOG.* 1996;103:306-12.
41. WHO recommendations for augmentation of labor. (2014). ISBN: 9789241507363
42. Barasinski C, Vendittelli F. Oxytocin administration during spontaneous labor: guidelines for clinical practice. Chapter 3: interventions associated with oxytocin administration during spontaneous labor. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017;46(6):489-497.
43. Gaucher L, Le Ray C. Oxytocin administration during spontaneous labor: guidelines for clinical practice. Chapter 2: indications of oxytocin according the first and second stages of spontaneous labor. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017;46(6):479-487.
44. Bugg GJ, Siddiqui F, Thornton JG. Oxytocin versus no treatment or delayed treatment for slow progress in the first stage of spontaneous labor. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;23;(6):CD007123.
45. Boie S, Glavind J, Velu AV, Mol BWJ, Uldbjerg N, de Graaf I, et al. Discontinuation of intravenous oxytocin in the active phase of induced labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;20;8(8):CD012274.
46. Foster TC, Jacobson JD, Valenzuela GJ. Oxytocin augmentation of labor: a comparison of 15- and 30-minute dose increment intervals. *Obstet Gynecol.* 1988;71(2):147-9.
47. Akoury HA, MacDonald FJ, Brodie G, Caddick R, Chaudhry NM, Frize M. Oxytocin acceleration of labor and perinatal outcome in nulliparas. *Obstet Gynecol.* 1991;78(2):227-30.
48. Lazor LZ, Philipson EH, Ingardia CJ, Kobetsch ES, Curry SL. A randomized comparison of 15- and 40-minute dosing protocols for labor augmentation and induction. *Obstet Gynecol.* 1993;82(6):1009-12.
49. Merrill DC, Zlatnik FJ. Randomized, double-masked comparison of oxytocin dosage in induction and acceleration of labor. *Obstet Gynecol.* 1999;94(3):455-63.
50. Voutsos L. Oxytocin: less opinion, more studies. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(3):e9.
51. Wei S-Q, Luo Z-C, Qi H-P, Xu H, Fraser WD. High-dose vs low-dose oxytocin for labor acceleration: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(4):296-304.
52. Zhang J, Branch DW, Ramirez MM, Laughon SK, Reddy U, Hoffman M, et al. Oxytocin Regimen for Labor Acceleration, Labor Progression, and Perinatal Outcomes. *Obstet Gynecol.* 2011;118(2, Part 1):249-56.
53. Kenyon S, Armstrong N, Johnston T, Walkinshaw S, Petrou S, Howman A, et al. Standard- or high-dose oxytocin for nulliparous women with confirmed delay in labor: quantitative and qualitative results from a pilot randomised controlled trial. *BJOG;* 2013;120(11):1403-12.
54. Kenyon S, Tokumasu H, Dowswell T, Pledge D, Mori R. High-dose versus low dose oxytocin for acceleration of delayed labor. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;13;(7):CD007201.

55. Budden A, Chen LJY, Henry A. High-dose versus low-dose oxytocin infusion regimens for induction of labor at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 9;(10):CD009701.
56. Norwegian Guidelines. *Stimulering av rier.* 2014;25:1–3.
57. NICE Guideline 190. *Intrapartum Care.* 2014;28:1–839.
58. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. *Induction of Labor.* *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* 2013;35(9).
59. Freeman RK, Nageotte M. A protocol for use of oxytocin. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;1;197(5):445–6.
60. Hayes EJ, Weinstein L. Improving patient safety and uniformity of care by a standardized regimen for the use of oxytocin. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(6):622.e1–7.
61. Dupont C, Carayol M, Le Ray C, Deneux-Tharaux C, Riethmuller D. Clinical Practice Guidelines Group. *Oxytocin Administration During Spontaneous Labor: Guidelines for Clinical Practice. Guidelines Short Text.* *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017;46(6): 539-543.